

Перспективы использования фторированных 2-метилен-3-оксоэфиров в органическом синтезе

Салютин В.И.,* Бургарт Я.В., Горяева М.В., Кудякова Ю.С., Чупахин О.Н.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620990,
ул. С.Ковалевской / Академическая, 22/20, Екатеринбург. Факс: 343 374 5954;
E-mail: saloutin@ios.uran.ru

Обобщены данные по синтезу и химическим превращениям фторированных 2-метилен-3-оксоэфиров, содержащих в метиленовом фрагменте заместители с различной уходящей способностью (2-арилметилен- и 2-этоксиметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионаты), изучено их строение и синтетические возможности в реакциях с нуклеофильными реагентами, показана перспективность их использования в качестве «блок-синтонов» для органического синтеза.

1,3-Дикарбонильные соединения, в т.ч. и фторированные, прочно вошли в практику синтетической органической химии в качестве удобных прекурсоров для создания различных ациклических, карбо- и гетероциклических молекул. Производимые на их основе продукты широко используются в науке и технике. Одним из практических приложений гетероциклических производных 1,3-дикарбонильных соединений является использование их некоторых представителей в виде лекарственных препаратов.

Перспективным направлением расширения границ использования фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений в органическом синтезе является введение в их мезо-положение дополнительной функциональной группировки. Нами разработаны методы введения различных групп и заместителей в мезо-положение фторсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений.

В настоящей работе рассмотрен синтез и реакционная способность 2-метилензамещенных фторированных 3-оксоэфиров, имеющих при C=C связи группы различного характера. При этом, варьируя заместитель при C=C связи, можно оказывать влияние на реакционную способность 3-оксоэфиров. Нефторированные 2-арилметилен- и 2-этоксиметилен-3-оксоэфиры широко используются в органическом синтезе, в то время как сведения о фторалкилсодержащих аналогах весьма ограничены.

Получение 2-(гет)арилиден-2-фторалкил-3-оксоэфиров возможно только при проведении конденсации Кневенагеля фторалкилсодержащих 3-оксоэфиров с альдегидами в кипящих апротонных неполярных растворителях таких как бензол или толуол (схема 1).¹ Тогда как данные реагенты в этаноле в присутствии основания образуют замещенные тетрагидропираны.² Получение этих гетероциклов является отличительной особенностью фторалкилсодержащих 3-оксоэфиров по сравнению с нефторированными аналогами и становится реальным благодаря их способности присоединять молекулу воды по карбонильной группе при фторированном радикале.³

Взаимодействием фторированных 3-оксоэфиров с триэтилортоформиатом в мезо-положение этих соединений была введена этоксиметиленовая группировка (схема 2).⁴ Ранее для получения такого рода соединения использовалась конденсация 3-оксоэфиров и триэтилортоформиата в присутствии токсичного уксусного ангидрида, необходимого для смещения равновесия реакции. Нами показано, что удовлетворительные выходы целевых продуктов могут быть получены без использования уксусного ангидрида, путем кипячения 3-оксоэфиров с двух-трехкратным избытком триэтилортоформиата в условиях отгонки образующегося этилового спирта. Это усовершенствование является общим как для фторалкилсодержащих эфиров, так и для фторарилпроизводных, что особенно важно, поскольку такие эфиры используются в качестве исходных в синтезе фторхинолоновых антибиотиков.

Этоксиметиленовая функция может быть заменена на алкил(арил)аминометиленовую реакцией этоксиметиленовых эфиров с первичными аминами. 2-Алкил(арил)аминометилен-2-фторацетилэфиры могут быть также синтезированы трехкомпонентной конденсацией 3-оксоэфиров с триэтилортоформиатом и амином. Аналогичный синтетический подход использован нами для получения фторсодержащих 3-аминометилен-2,4-диоксоэфиров.

Методами ИК- и ЯМР спектроскопии было изучено строение синтезированных 2-арил- и 2-этоксиметилен-3-оксоэфиров. При этом найдено, что они представляют собой смесь Z,E-изомеров, что обусловлено различным положением заместителей относительно C=C связи.

2-Аминометилен-3-оксоэфиры являются примером пуш-пульной таутомерной системы. По данным ИК-спектроскопии и РСА в твердом виде эти эфиры существуют в виде одного E-изомера, тогда как согласно ЯМР-спектроскопии в растворе они представляют собой смесь Z- и E-изомеров.

В отличие от этого 2-гетарилметилен-3-оксоэфиры, не содержащие подвижного атома водорода в метиленовом фрагменте, как в

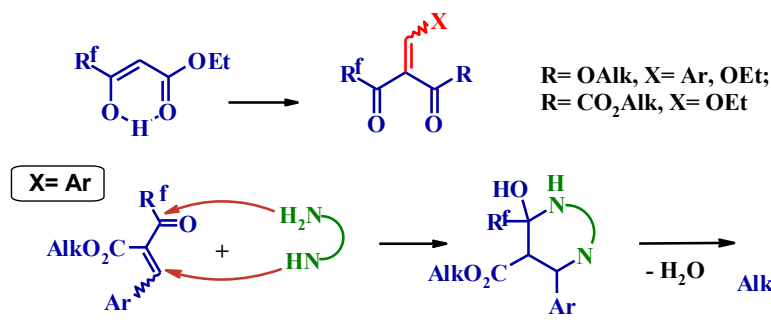


Схема 1. Синтез и реакционная способность 2-арилиден-3-фторалкил-3-оксопропионатов

растворе, так и в кристалле существуют в одной Z-изомерной форме.

Синтезированные 2-метилен-3-оксо-3-фторалкилпропионаты являются полифункциональными соединениями, содержащими 3-неэквивалентных электрофильных реакционных центра, по которым возможны атаки нуклеофильных реагентов. При этом, в зависимости от того, в какой комбинации будут взаимодействовать реагенты, вероятно образование продуктов различного строения или изомерного состава.

Установлено, что для фторалкилсодержащих 2-арилиден-3-оксоэфиров в реакциях с динуклеофильными реагентами наиболее характерно циклоприсоединение по фторацетилвинильному фрагменту. Варьирование диаминов позволило получить нам производные пиразола или пиримидина.

2-Арилиден-3-оксоэфиры являются удобными реагентами для синтеза азолопиримидинов. Так, циклизацией этих эфиров с аминоазолами получены различные азолопиримидины. При этом показано, что циклизация 2-арилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов с аминоазолами носит регионаправленный характер, давая [1,5-*a*]азолоаннелированные пиримидины, являющиеся результатом присоединения свободной аминогруппы азолов по фторацетилвинильному фрагменту эфиров и присоединения α -аминогруппы азолов по C=C связи.⁵

Однако превращения 2-арилиден-3-оксоэфиров с динуклеофилами не всегда носят селективный характер. Так, при взаимодействии с 2-аминопиридином были выделены продукты конденсации в результате реализации двух конкурентных маршрутов циклизации, так как помимо ожидаемых 3-алкоксикарбонилпиридо[1,2-*a*]пиримидинов, в этих реакциях образуются еще и 2-

гидрокси-3-полифторацетилпиридо[1,2-*a*]пиримидины, образующиеся за счет участия в конденсации сложноэфирного фрагмента. Синтезированные пиридопиримидины обладают комплексобразующими свойствами.

Превращения фторалкилзамещенных 2-арилиден-3-оксоэфиров осложняются склонностью их к *ретро*-распаду. Так, под действием оснований эти эфиры легко превращаются в тетрагидропираны, что объясняется их частичным распадом. В реакциях с безводным гидразином и *o*-фенилендиаминном процесс расщепления становится основным, поскольку выделяемыми продуктами в этом случае являются пиразолы и бензодиазепиноны, характерные для превращений 3-оксоэфиров с данными диаминами. Обобщая экспериментальные данные по реакционной способности 2-(гет)арилиден-2-фторацетилэфиров, можно сказать, эти соединения в реакциях с динуклеофилами ведут себя как типичные винилкетоны.

Среди синтезированных пиримидинов найдены вещества, обладающей высокой туберкулостатической и умеренной противовирусной активностью.

Далее нами были исследованы синтетические возможности 2-этоксиметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов. Найдено, что этокси- и аминометиленсодержащие 3-оксоэфиры циклизуются под действием гидразинов в замещенные пиразолы региоселективно по фторацетилвинильному фрагменту, образуя 5-фторалкилпиразолы.⁶

Взаимодействие 2-этоксиметилен-3-оксоэфиров с мочевиной приводит к тетрагидропиримидинам, которые можно дегидратировать в дигидропиримидины. На примере трифторметилсодержащего эфира показано, что первичной стадией в этих реакциях является

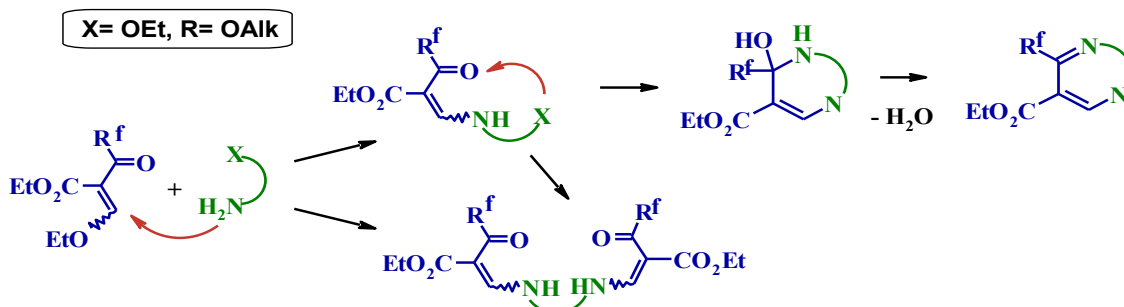


Схема 2. Синтез и реакционная способность 2-этоксиметилен-3-фторалкил-3-оксопропионатов

конденсация по этоксиметилиденовому заместителю с образованием 2-аминометилиден производного.⁷

В отличие от этого конденсация с карбонатом гуанидина приводит сразу же 2-аминопиримидину.

2-Этоксиметилиден-3-фторалкил-3-оксопропионаты оказались удобными блоками для получения дигидроазолопиримидинов в реакциях с аминоазолами. Найдено, что для полученных дигидроазолопиримидинов характерна кольчаточная изомерия, поскольку в твердом виде по данным ИК и РСА они имеют гетероциклическое строение, а в растворе на основании ЯМР спектроскопии они могут существовать либо в циклической, либо в открыто-цепной формах, либо в смеси этих форм.⁸

Однако из реакций 2-этоксиметилиден-3-оксопропионатов с аминотетразолом вместо ожидаемых тетразолопиримидинов были выделены замещенные пиримидины. Вероятно, в ходе этих реакций образуются дигидротетразолопиримидины, но только как промежуточные соединения, которые способны претерпевать тетразоло-азидную изомерию, и далее реагировать в азидной форме с образованием пиримидинов.

Циклизация этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионатов с 2-аминобензимидазолом в кипящем 1,4-диоксане осуществляется по двум направлениям: по этоксиметилиден-фторацильному и по этоксиметилиден-этоксикарбонильному фрагментам с образованием соответственно этил-4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]-пиримидин-3-карбоксилатов и 4-гидрокси-3-фторацилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинов. В условиях реакции дигидробензимидазо[1,2-а]пиримидины склонны к дегидратации, приводящей к этил-4-фторалкилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилатам, а 3-фторацил-4-гидроксибензимидазо[1,2-а]пиримидины способны претерпевать нуклеофильное замещение гидроксигруппы на аминогруппу второй молекулы бензимидазола, давая 4-(1Н-бензимидазол-2-иламино)-3-фторацилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидины.⁹

Реакции этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионатов с *o*-фенилендиамином в зависимости от соотношения реагентов могут приводить к образованию продуктов моно- или бисконденсации.¹⁰ Продукты моноконденсации, содержащие свободную аминогруппу, способны претерпевать различные химические превращения. Так, они могут вступать в реакции с этил-3-оксо-3-фторалкил-2-этоксиметилиденпропионатами, образуя несимметричные тетраденатные лиганды, диэфиры, с различными фторалкильными заместителями.¹¹

В твердом состоянии моноконденсированные продукты по данным РСА и ИК спектроскопии существуют в виде *s-транс,s-цис*-конформера *E*-изомера аминокетонного таутомера. Однако методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹⁹F показано, что в растворе CDCl₃ они существуют в виде равновесной смеси *Z*- и *E*-изомеров.¹²

Симметричные бисконденсированные эфиры по данным спектроскопии ЯМР в растворах существуют в виде трех изомерных *E,E*-, *Z,Z*- и *E,Z*-форм, тогда как несимметричные диэфиры, имеющие два различных фторированных заместителя, - в виде четырех изомерных форм: *E,E*-, *Z,Z*-, *E,Z*- и *Z,E*.¹³

На основе триденатных лигандов синтезирован металлокомплекс состава (L-H)CuCl, а тетраденатных лигандов - комплексы состава (L-2H)M (где M = Ni(II), Cu(II), Co(II)).¹⁴ Строение комплексов подтверждено методами элементного анализа, РСА, ИК и ЯМР спектроскопии. Найдено, что в металлокомплексах координация с ионом металла осуществляется за счет атома азота диаминового мостика и атома кислорода при фторалкильном заместителе.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 09-03-00274а), Министерства образования и науки Российской Федерации (гос. контракт № 02.740.11.0260), программы УрО РАН (№ 09-И-3-2004), программы государственной поддержки Ведущих научных школ (грант № НШ-65261.2010.3).

Библиографический список

- Burgart Y.V., Pryadeina M.V., Kuzueva O.G., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *Mendeleev Communication*. **2001**. 11. 119-120.
- Прядеина М.В., Кузеева О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Журнал органической химии*. **2002**. 38. 244-252.
- Pryadeina M.V., Kuzueva O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu. // *Journal of Fluorine Chemistry*. **2002** 117. 1-7.
- Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // *Известия АН. Сер. Хим.* **2004**. 1210-1215.
- Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кодесс М.И., Уломский Е.Н., Русинов В.Л. // *Журнал органической химии*. **2004**. 40. 938-943.
- Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И. // *Изв. АН. Сер. хим.* **2005**. 2745-2749.
- Pryadeina M.V., Kuzueva O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *Mendeleev Communication*. **2006**. 16. 188-189.
- Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Слепухин П.А., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Чупахин О.Н. // *Журнал органической химии*. **2007**. 43. 945-956.
- Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Слепухин П.А., Садчикова Е.В., Уломский Е.Н. // *Журнал органической химии*. **2009**. 45. 254-259.
- Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Известия АН. Сер. Хим.* **2009**. 1224-1228.
- Кудякова Ю.С., Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Слепухин П.А. // *Известия АН. Сер. Хим.* **2009**. 1207-1212.
- Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Журнал органической химии*. **2010**. 46. 437-443.
- Кудякова Ю.С., Горяева М.В., Бургарт Я.В., Слепухин П.А., Салоутин В.И. // *Известия АН. Сер. Хим.* **2010**. 1544-1554.
- Кудякова Ю.С., Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Известия АН. Сер. Хим.* **2010**. 1707-1713.